

## O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas *Therapeutic potential of Cannabidiol on neurodegenerative diseases*

Filho R.<sup>1</sup>, Matos R.<sup>1</sup>, Santos L.<sup>2</sup>, Mendes M.<sup>1</sup>, Barbosa A.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

Considerando que os tratamentos atuais de Parkinson e Alzheimer são limitados, apresentam muitos efeitos adversos e têm como foco apenas a melhora de sintomas, esta revisão de literatura descritiva e integrativa tem como objetivo evidenciar os efeitos do uso de Canabidiol, associado ou não a outras substâncias, no tratamento das doenças neurodegenerativas mais prevalentes: Alzheimer e Parkinson, a partir do agrupamento de pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. Também se procurou demonstrar a importância da fitoterapia, reunindo evidências científicas do uso de canabinóides no tratamento de doenças neurodegenerativas. Foram analisadas oito publicações dos últimos cinco anos encontradas pelos descritores: Cannabidiol, Parkinson, Alzheimer, Treatment, e indexadas nas bases de dados: Pubmed, Science Direct e Lilacs, acessadas no período de agosto a outubro de 2020. Esta revisão de artigos evidencia os efeitos do fitofármaco Canabidiol na doença de Parkinson e na doença de Alzheimer, associado ou não a outras substâncias, e os seus principais benefícios de ação, entre os quais destacam-se as ações neuroprotetora, antioxidante e neurorestauradora. A partir destes resultados é possível concluir que o uso de derivados do gênero *Cannabis*, como o Canabidiol e o Tetra-hidrocanabinol, ainda precisa ser mais investigado, principalmente quanto à posologia necessária para a sua eficácia e a melhor forma de administração a longo prazo. Entretanto, resultados preliminares comprovam que em sua maioria, os testes realizados com essas substâncias demonstram efeitos positivos na saúde de pessoas com doenças neurodegenerativas.

**Palavras-chave:** *Cannabis sativa*, Canabidiol, doenças neurodegenerativas.

### ABSTRACT

Considering that current Parkinson's and Alzheimer's treatments are limited, have many adverse effects and focus only on symptom improvement, this descriptive and integrative literature review aims to highlight the effects of using Cannabidiol, associated or not with other substances, in the treatment of the most prevalent neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's, from the grouping of research published in the last five years. It is also sought to demonstrate the importance of phytotherapy, gathering scientific evidence on the use of cannabinoids in the treatment of neurodegenerative diseases. Eight publications from the last five years found by the descriptors were analyzed: Cannabidiol, Parkinson, Alzheimer, Treatment, and indexed in the databases: Pubmed, Science Direct and Lilacs, accessed from August to October 2020. This review of articles highlights the effects of the phytopharmaceutical Cannabidiol in Parkinson's disease and Alzheimer's disease, associated or not with other substances, and its main action benefits, being its neuroprotective, antioxidant and neurorestaurative action. From these results, it is possible to conclude that the use of derivatives of the genus *Cannabis*, such as Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol, still needs to be further investigated, mainly regarding the dosage necessary for its effectiveness and the better form of administration in over the long term. However, preliminary results prove that the majority of tests performed with these substances demonstrate positive effects on the health of people with neurodegenerative diseases.

**Keywords:** *Cannabis Sativa*, Cannabidiol, Neurodegenerative Diseases.

<sup>1</sup> Nova Faculdade – Avenida Cardeal Eugênio Pacelli, 1996, Cidade Industrial, Contagem, 32210-003, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Produtos Naturais, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, 31270-901, Minas Gerais, Brasil.

**Autor para correspondência:** antonybarbosa@hotmail.com.

Submetido/Submitted: 30 de março 2021 | Aceite/Accepted: 17 de abril 2021

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional no Brasil é um fator que contribui para o crescimento da ocorrência de doenças crónico-degenerativas, como as doenças de Alzheimer e de Parkinson. Atualmente, ainda existem limitações terapêuticas para minimizar os sintomas e retardar a evolução destas doenças, o que fundamenta a necessidade de mais pesquisas e o desenvolvimento de novas opções de tratamento.

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por acúmulos do peptídeo beta-amiloide (placas senis), emaranhados neurofibrilares da hiperfosforilação da proteína tau, perda neuronal seletiva e deficits cognitivos<sup>1</sup>. Camargo *et al.* (2019), referindo-se aos sintomas comportamentais da DA, afirmam que estes podem ser controlados por vários medicamentos, como antipsicóticos, anti-convulsivantes, antidepressivos e benzodiazepínicos, que são passíveis de reações adversas e/ou interações medicamentosas, podendo ocasionar o surgimento de novos sintomas. Também afirmam que inibidores da acetilcolinesterase, utilizados no tratamento desta doença, como o Donepezil, a Rivastigmina e a Galantamina são drogas que apresentam efeito terapêutico em alguns pacientes e podem apresentar como efeitos adversos: náuseas, vômito, diarreia, perda de peso, insónia, agitação, ansiedade, infecção urinária, entre outros<sup>2</sup>. Esses efeitos podem afetar muitos pacientes, principalmente no início do tratamento, levando ao abandono ou suspensão da medicação<sup>3</sup>. O Cloridrato de Memantina, que também é utilizado atualmente, apresenta efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais, agitação, tontura, sonolência, confusão e dor de cabeça<sup>4</sup>. Apesar de não apresentarem benefícios clinicamente significativos, esses medicamentos são indicados na ausência de recursos mais eficazes<sup>5,6</sup>.

A doença de Parkinson (DP) pode gerar sintomas motores e não motores e acomete a força muscular em conjunto com movimen-

tos e tremores involuntários, com tendência à curvatura anterior do tronco, podendo também interferir no ritmo da marcha do indivíduo, entre outros sintomas<sup>7</sup>. Geralmente, o surgimento dos sintomas deve-se à perda gradual de neurónios dopaminérgicos no mesencéfalo, que leva ao atrofiamento de gânglios que necessitam de dopamina, além de afetar o corpo estriado que perde o equilíbrio entre respostas inibitórias e excitatórias, causando maior lentidão dos movimentos. Associada à perda gradual de neurónios dopaminérgicos, ocorre a perda de dopamina e de glutatona, que podem estar relacionadas ao stress oxidativo, demonstrado pela alta concentração de ferro no cérebro, além da redução de creatina, que demonstra uma disfunção mitocondrial na doença de Parkinson<sup>8</sup>. O tratamento medicamentoso prescrito atualmente apenas alivia os sintomas dessa doença progressiva, sendo o Levodopa o remédio mais utilizado nesses casos. Entretanto, há relatos de efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado desta droga, como a ocorrência de movimentos involuntários e descontrolados, sensibilização e a perda de efeito<sup>8</sup>. Associada a este medicamento, costuma-se utilizar a Carbidopa, que auxilia na atuação da Levodopa no SNC, e que também tem efeitos colaterais decorrentes dessa atuação, como náuseas, vômitos, psicose, constipação, alucinações, hipotensão e movimentos descontrolados. Também existem medicamentos que estimulam os receptores de dopamina, como Rotigotina e Ropirinol, que causam sonolência e comportamentos em busca de recompensa. A Entacapona, que é outro medicamento usado junto à Levodopa, têm como reações adversas o agravamento do parkinsonismo, dores abdominais, diarreia, cefaleia, tontura, fadiga, hipercinesia e confusão mental. Bloqueadores de uma enzima que destrói a dopamina, como Cloridrato de Selegilina, causam efeitos como náusea, hipotensão, confusão e alucinações. Cloridrato

de Amantadina, um bloqueador de receptores de acetilcolina, causam efeitos como confusão e alucinações, edema e reações na pele. Os anticolinérgicos usados para tratar tremores, têm como efeitos adversos olhos e boca secos, retenção urinária, confusão e piora de glaucoma<sup>7</sup>.

A descontinuação precoce do uso de medicamentos provocada pelos efeitos colaterais representa uma regressão terapêutica, uma vez que a DA e a DP são progressivas. Por isso, é importante estudar novas possibilidades de fármacos ou coadjuvantes terapêuticos que auxiliem na redução da progressão dessas doenças e favoreçam a neuroproteção. Nesse contexto, as substâncias antioxidantes, como as vitaminas C e E, licopeno e curcumina, podem ser consideradas potenciais tratamentos devido à sua capacidade de reduzir lesões oxidativas e degenerativas<sup>8,9</sup> (Marchioro *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2019).

Além das substâncias citadas existem ainda os canabinoides, um grupo de substâncias endógenas e exógenas que exercem ações farmacológicas no organismo. São classificados em três tipos: endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides são compostos derivados das plantas do gênero *Cannabis*, popularmente conhecidas como "maconha", sendo o Canabidiol (CBD) e o Tetra-hidrocanabinol (THC) os mais encontrados nessas plantas<sup>10</sup>. O CBD isolado não apresenta efeitos psicoativos e possui várias propriedades terapêuticas potenciais, como efeito antioxidante e anti-inflamatório, e participa na modulação de diversos receptores e canais cerebrais relacionados ao desenvolvimento de doenças<sup>11</sup>. Entretanto, no Brasil, o uso deste medicamento ainda é limitado, seja pelo preconceito cultural contra o uso de derivados da "maconha", que é considerada uma substância proscribida no país, seja pela burocracia empregada na utilização deste medicamento, que foi liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

para uso medicinal há poucos anos e precisa ser importado a partir de solicitação contendo prescrição médica e termo de responsabilidade<sup>12</sup>.

Atualmente, observa-se a necessidade de mais opções de fármacos para o tratamento de DA e DP, devido a escassez de efeitos dos medicamentos atuais sobre a progressão dessas doenças e a presença de reações adversas que muitas vezes provocam a descontinuação dos tratamentos. Considerando que o CBD é um potencial agente terapêutico devido às suas ações antioxidantes, esta revisão de literatura integrativa tem como objetivo: evidenciar os efeitos do uso de Canabidiol, associado ou não a outros medicamentos, no tratamento das doenças neurodegenerativas de Alzheimer e Parkinson, a partir do agrupamento de pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. Pretende-se, também, demonstrar a importância da fitoterapia, reunindo evidências científicas sobre o uso de fitocanabinóides no tratamento destas doenças.

## MÉTODO

Para elaborar esta revisão bibliográfica básica descritiva e integrativa, realizou-se a busca de artigos publicados nos últimos quatro anos (entre 2016 e 2020) indexados nas seguintes bases de dados: Pubmed, *Science Direct* e Lilacs, acessados no período de agosto a outubro de 2020. Os descritores utilizados na busca foram: (*cannabidiol*) AND (*treatment*) AND (Parkinson) AND (Alzheimer), sendo selecionados apenas artigos que abordavam simultaneamente o uso do *cannabidiol* no tratamento das duas doenças. A princípio, buscando por pesquisas que abordavam sobre o Canabidiol, foram encontradas 838 publicações na Pubmed, 1507 na *Science Direct* e 24 na Lilacs. A seguir, procurando artigos sobre o uso de Canabidiol em tratamentos, foram encontradas 552 publicações na Pubmed, 1297 na *Science Direct* e 12 na Lilacs. Associando os termos Alzheimer e Parkinson à

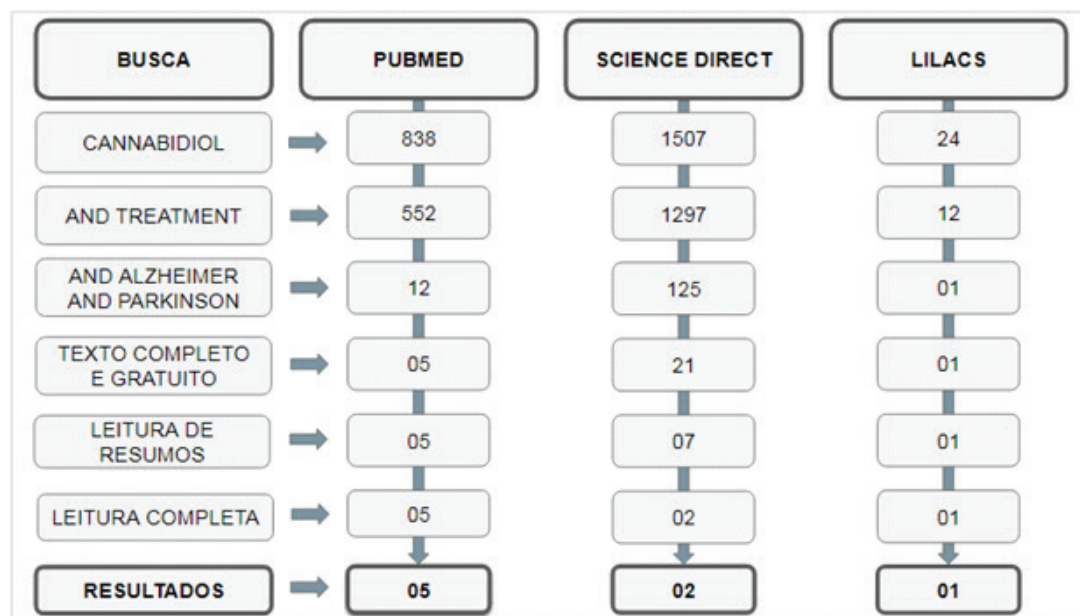
busca, foram encontradas em cada base de dados: 12, 125 e 1 publicações, respetivamente. Em seguida, filtrou-se por artigos com textos completos de acesso livre e gratuito, sendo encontrados 5 na Pubmed, 21 na Science Direct e 1 na Lilacs. Após a leitura dos resumos, excluíram-se 14 artigos da Science Direct, e após análise completa dos artigos, excluiu-se mais 5 dessa mesma base de dados, por não abordarem claramente os efeitos do uso do Canabidiol no tratamento das Doenças de Parkinson e de Alzheimer. No total, essa revisão analisou 8 artigos, conforme demonstrado no fluxograma 1. A questão norteadora desta pesquisa foi: *Quais são os efeitos do uso de CBD, associado ou não a outros medicamentos, no tratamento de Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer?* As 8 publicações selecionadas foram analisadas por meio de leitura crítica, e as informações coletadas para esta revisão foram: autores e

ano da pesquisa, delineamento de pesquisa, amostra, tipo de canabinoides analisados, métodos utilizados nas pesquisas e os principais efeitos e resultados encontrados. Estas informações foram organizadas num quadro (quadro 1) para a análise dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

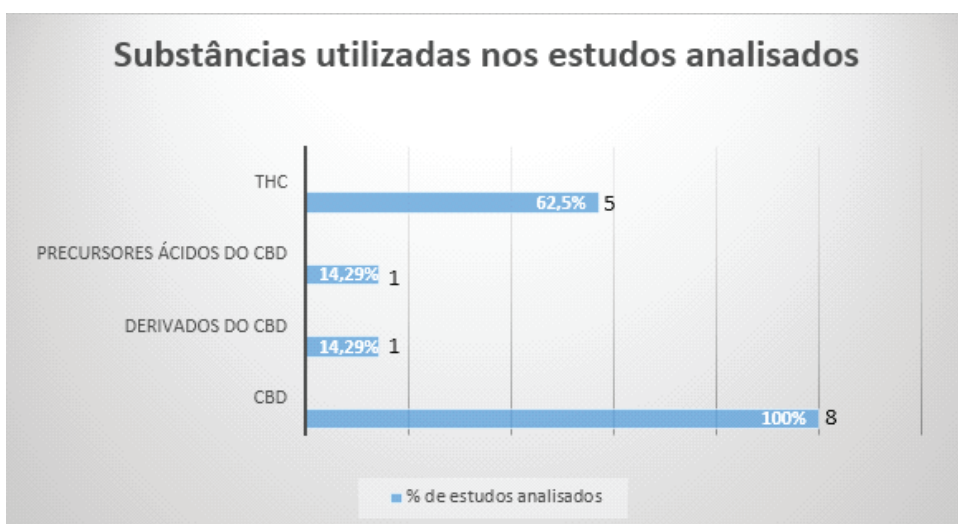
Foram selecionadas 8 publicações, entre estudos de revisão e experimentais. Destas, 6 (75%) são artigos de revisão e 2 (25%) são estudos experimentais. Estas, por sua vez, foram dispostas num quadro para a análise de conteúdos conforme o objetivo deste estudo. As substâncias utilizadas nos estudos encontrados foram o CBD (100%), seus derivados (14,29%) e seus precursores ácidos (14,29%): ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) e ácido canabidiólico, terpenóides de Cannabis e o  $\Delta^9$ -THC (62,5%). Estas estão apresentadas no gráfico 1.

Fluxograma 1. Método de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 1. Substâncias encontradas nos artigos analisados



O CBD foi encontrado em todos os estudos, e o THC foi encontrado na maioria (5).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na tabela 1 foram explicitados o tipo de pesquisa, a amostra utilizada, as substâncias analisadas, os métodos e os principais resul-

tados terapêuticos observados em cada estudo relacionado ao uso de CBD no tratamento das doenças de Alzheimer e de Parkinson.

Tabela 1. Estudos sobre o uso de derivados canabinoides nas doenças de Alzheimer e de Parkinson

Autor	Ano	Delineamento da pesquisa	Amostra	Canabinoide utilizado	Método	Principais efeitos e resultados
MAROON, J. e BOST, J. [2].	2018	Artigo de revisão	Pesquisas em ratos e humanos sobre o uso clínico do CBD individual e/ou combinado com o $\Delta^9$ -THC.	CBD individual e em conjunto com $\Delta^9$ -THC.	Estudo e coleta de dados dos efeitos de fitocanabinoides na aplicação destes em várias síndromes clínicas.	Os fitocanabinoides apresentam potenciais terapêuticos por atuarem no SEC. O CBD possui capacidade de atenuar efeitos colaterais de várias doenças neurológicas, já o $\Delta^9$ -THC, apesar de apresentar efeitos adversos psicoativos, tem estes efeitos amenizados quando administrado em conjunto com o CBD, sendo possíveis protótipos para tratamentos de Doenças Comportamentais.

Tabela 1. Estudos sobre o uso de derivados canabinoides nas doenças de Alzheimer e de Parkinson (cont.)

RUSO, B. E. [3].	2018	Artigo de revisão	Artigos recentes sobre a ação de fitofármacos à base de <i>Cannabis</i> nas doenças neurológicas e neurodegenerativas mais comuns.	$\Delta^9$ -THC, CBD, e precursores, como ácido tetrahidrocanabinólico (THCA) e ácido canabidiólico (CBDA), e terpenóides de <i>cannabis</i> .	Coleta de dados sobre síndromes neurológicas que não tiveram uma maior atenção concentrada em ensaios clínicos dos fitoterápicos a base de CBD.	Preocupações legítimas cercam as sequelas psicoativas de THC, mas conforme amplamente demonstrado pelos estudos com drogas à base de <i>Cannabis</i> , seus derivados são vistos como futuros tratamentos seguros e eficazes para doenças neurológicas até então resistentes.
CASSANO, T.; VILLANI, R.; PACE, L.; CARBONE, A.; BUKKE, V.; ORKISZ, S.; AVOLIO, C.; SERVIDIO, G. [4,5].	2020	Artigo de revisão	Artigos que relatam os mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce sua ação contra a progressão das principais doenças neurodegenerativas.	CBD.	Resumo dos principais mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce seus efeitos benéficos que podem ter um impacto considerável na progressão das principais doenças neurodegenerativas.	O CBD poderia ser uma ferramenta farmacológica potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas devido seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade. Evidências comprovam a eficácia terapêutica do CBD em pacientes acometidos por distúrbios neurodegenerativos e promove novas pesquisas a fim de elucidar melhor as vias moleculares envolvidas na ação do CBD.
COORAY, R.; GUPTA, V.; SUIPHIOGLU, C. [6].	2020	Artigo de revisão	Trabalhos publicados sobre DP e DA e os usos atuais do sistema endocanabinoide (SECB) como um potencial alvo de drogas para neurodegeneração.	CBD e THC.	Coleta de trabalhos sobre o uso atual do SECB e seus componentes como um alvo de fármacos para DP e DA, e discussão sobre o uso de THC e CBD no direcionamento do SECB no tratamento das duas doenças.	Os canabinóides THC e CBD da planta <i>Cannabis sativa</i> demonstraram neuroproteção em ratos com DP e DA, mas geraram efeitos tóxicos em pacientes quando administrados diretamente. Sugere-se a compreensão da abordagem molecular precisa após o tratamento com canabinoides, com foco principalmente na expressão gênica e outros aspectos do SEC envolvidos no início das DP e DA para o desenvolvimento de drogas para prevenir e reparar a neurodegeneração.

Tabela 1. Estudos sobre o uso de derivados canabinoides nas doenças de Alzheimer e de Parkinson (cont.)

CASARES, L.; UNCI-TI-BRO-CETA, J.; PRADOS, M.; CAPRIOGLIO, D.; MATTOTEIA, D.; HIGGINS, M.; APENDINO, G.; DINKOVA-KOSTOVA, A.; MUNOZ, E.; DE LA VEGA, L. [7].	2020	Estudo experimental	Experimentos do uso de derivado de CBD na inibição de BACH1 e na ativação de NRF2, e sobre a sua eficácia citoprotetora em modelos de células da doença de Huntington.	Derivados do CBD (O- metil para- canabidiolquinona e O- metil orto- canabidiolquinona).	Pesquisa de derivados de CBD e caracterização do composto 2 como um inibidor de BACH1 e indutor de NRF2. Relato da função citoprotetora em modelos de células relevantes para a doença de Huntington.	O composto 2 tem ação inibidora de BACH1 e ativadora de NRF2, e propriedades antioxidantes diretas, que poderiam contribuir para seu efeito citoprotetor geral, o que é bom contra o stress oxidativo e/ou condições inflamatórias associadas, como na maioria dos distúrbios neurodegenerativos. Esses resultados sugerem que o composto 2 pode ter bons efeitos sobre o envelhecimento e a neurodegeneração.
MULLER, JC.; CAMARGO FILHO, M.; ROMANINI, A.; PYRICH, B.; PEDRI, E.; FONTOURA, G.; ZORRER, LA.; DIANA, V.; GONÇALVES, M.; GIANINI, V. [1].	2019	Artigo de revisão	Publicações experimentais sobre os efeitos terapêuticos e adversos dos derivados cannabinoídes na doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer.	CBD e $\Delta^9$ -THC.	Revisão e descrição dos principais efeitos terapêuticos e adversos de dois derivados cannabinoídes ( $\Delta^9$ -THC e CBD) utilizando estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> relacionados com a doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer.	Observaram-se em células ações neuroprotetoras, antioxidantes, antiapoptóticas, e o aumento da diferenciação celular e da expressão de proteínas axonais e sinápticas. Houve relato da modificação na composição das placas beta-amiloides em ratos, e melhora no bem-estar emocional, na mobilidade, em sintomas psicóticos e no sono REM em pessoas, sem relatos de efeitos adversos no uso dessas substâncias em comparação com o placebo; o que mostra uma possível aplicabilidade terapêutica dos derivados da <i>Cannabis</i> em pacientes com DP e DA.

**Tabela 1.** Estudos sobre o uso de derivados canabinoides nas doenças de Alzheimer e de Parkinson (cont.)

C H I - URCHIÙ, V.; STELT, M.; CEN- TONZE, D . . . , MACAR- RONE, M. [8,24]	2018	Artigo de revisão	Estudos de re- visão clínicos e pré-clínicos.	CBD e $\Delta^9$ -THC.	Revisão de estu- dos clínicos e pré-clínicos que justifiquem a ação de fárma- cos canabinói- des na modula- ção de sinais no receptor endo- canabinoide nas doenças neuro- -inflamatórias e EM.	Os dados provaram que medicamentos à base de canabi- noides reduzem os sintomas de espas- ticidade na EM e em outras doenças neurodegenerativas. Medicamentos à base de canabinoi- des são ineficazes em interromper a neurodegeneração e a progressão das doenças em pacien- tes. Essa falta de efi- cácia pode estar rela- cionada a incertezas quanto à dosagem e administração, está- gio de progressão da doença e incapacidade de modular as ações anti-inflama- tórias e neuroprote- toras dependentes de CB2.
SILVA, VK.; FREITAS, BS.; DOR- NELLES, VC.; WIL- GESKIST, L.; BOGO, MR.; SIL- VA, MC.; L U I Z S - TRECK, E.; HALLAK, JE.; ZUAR- DI, AW; C R I P - PA, JAS.; S C H R O - DER, N. [9]	2018	Estudo experi- mental	Mitocôndrias de ratos que receberam ferro no período neo- natal e CBD por 14 dias na idade adulta.	CBD.	Análise dos efei- tos do exces- so de ferro nas mitocôndrias medindo as dele- ções e as modi- ficações no DNA mitocondrial no hipocampo, e investigação dos alvos de ação do CBD nas altera- ções induzidas pelo ferro.	O CBD resgatou a ferritina mitocon- drial e a modulação epigenética do DNA mitocondrial induzi- do por ferro, e res- taurou a atividade da succinato desidroge- nase em ratos. Essas descobertas forne- cem novas evidên- cias sobre os alvos moleculares da neu- rotoxicidade do ferro e dão suporte para o uso do CBD como um agente terapêu- tico no tratamento de doenças neurode- generativas, por seus efeitos antioxidantes e neuroprotetores.

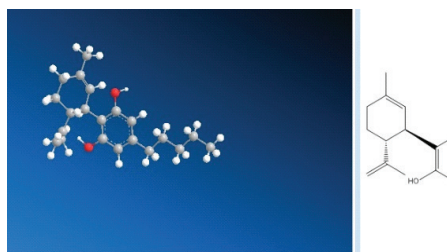
Fonte: Elaborado pelo autor.



### Revisão de estudos laboratoriais e clínicos sobre o uso de CBD

Maroon e Bost (2018) revisaram pesquisas em ratos e humanos sobre os atuais usos em neurologia clínica do CBD exclusivamente e em combinação com  $\Delta^9$ -THC, buscando dados sobre os benefícios anti-inflamatórios, neuroprotetores e imunomoduladores dos fitocanabinóides e suas aplicações em várias síndromes clínicas. Os autores concluíram que os fitocanabinóides têm um poderoso potencial terapêutico em diversas doenças, principalmente pela sua interação com o sistema endocanabinóide (SECB) e que o CBD é interessante devido às suas capacidades abrangentes e à falta de efeitos colaterais em algumas doenças e condições neurológicas<sup>1</sup>.

O CBD (figura 1) apresenta baixa toxicidade em humanos e animais e rápida absorção e distribuição<sup>12</sup>, o que confirma a escassez de efeitos colaterais encontrada nesse artigo, comparada ao uso de THC (figura 2), que possui efeitos psicoativos, e pode causar dependência, entre outros problemas, como taquicardia<sup>13,14</sup>.



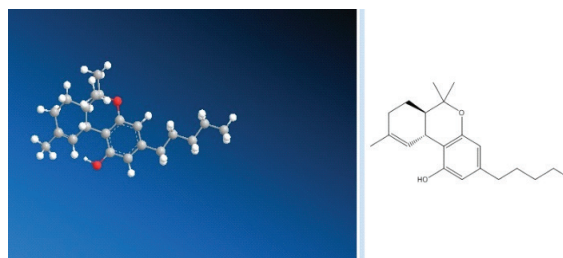
**Figura 1.** Estrutura química do CBD

Nome IUPAC: 2-[(1R,6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Nessa pesquisa, o THC demonstrou reduzir a percepção de dor em ratos, enquanto o CBD demonstrou benefícios ansiolíticos, antidepressivos, anti-inflamatórios, neuroprotetores e imunomoduladores, o que ocorre porque o CBD diminui a produção de citocinas inflamatórias, influencia as células

microgliais a retornarem ao estado ramificado, preserva a circulação cerebral durante isquemias, e reduz a neuroinflamação e alterações vasculares<sup>15</sup>. A pesquisa identificou que o THC pode mediar os efeitos da serotonina, o que contribui para a ação farmacológica na redução de náuseas; além disso, ele tem a capacidade de proteger o cérebro quanto à neurodegeneração, por meio de diversos fatores. Ambos os fitocanabinóides funcionam como mensageiros que fornecem a inibição de *feedback* tanto da transmissão excitatória, quanto da inibitória no cérebro, por meio da ativação de receptores pré-sinápticos<sup>16</sup>. Manipulações do sistema endocanabinóide se mostraram promissoras em várias doenças neurodegenerativas<sup>17</sup>. Além disso, o SECB é conhecido por influenciar na neuroplasticidade, apoptose, excitotoxicidade, neuroinflamação e lesões cerebrovasculares associadas a derrame e trauma<sup>1</sup>, o que pode contribuir positivamente no tratamento das DP e DA.



**Figura 2.** Estrutura química do THC

Nome IUPAC: 6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O CBD e o THC possuem a mesma fórmula molecular ( $C_{21}H_{30}O_2$ ), porém apresentam arranjo atômico diferente, sendo portanto, isômeros estruturais. Ambos são considerados compostos cíclicos, porém o CBD tem uma conformação preferencial em que os dois anéis formam um ângulo aproximadamente reto, diferente do THC, que tem

uma configuração planar. O CBD possui um elo aberto com um grupo hidroxila e um alceno, enquanto o THC tem um elo fechado com um grupo éster. Essas diferenças na disposição atômica das moléculas fazem com que essas substâncias interajam de formas diferentes com os receptores endocanabinoides. São propostos diversos mecanismos de ação para o CBD no organismo, como o antagonismo do receptor CB1, que inibe muitos efeitos de THC mediados por esse receptor, uma vez que o THC é um agonista parcial do CB1. O CBD também é um agonista inverso do receptor CB2, o que ativa propriedades anti-inflamatórias, além de ser um estimulador de receptor de potencial transiente vaniloide (TRPV1), estimulando ações antioxidantes, e inibe a captação e hidrólise de anandamida. Essa inibição da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), que é um catalisador de anandamida, é o suposto mecanismo que explica os efeitos antipsicóticos do CBD, uma vez que isso aumenta a ação destas moléculas nos receptores canabinoides. Além disso, o CBD controla o cálcio ( $Ca^{2+}$ ) intracelular, que depende da excitabilidade celular, ou seja, em condições de alta excitabilidade, essa concentração é reduzida, agindo contra a degeneração. O CBD também é um antagonista de GPR55 (receptor acoplado à proteína G), sendo capaz de reduzir a liberação de glutamato, o que se refere ao seu perfil anticonvulsivo<sup>18</sup>. Devido à sua natureza lipofílica, o CBD pode facilmente passar pela barreira hematoencefálica<sup>1</sup>. O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2. Dessa forma, apresenta um perfil misto agonista-antagonista dependendo do tipo

de célula, da expressão dos receptores e da presença de endocanabinóides ou de outros agonistas, sendo responsável pelas propriedades farmacológicas e pelos efeitos psicoativos associados ao uso da maconha. Ele também se liga a vários alvos e a inatividade de CB1 e de CB2 por este composto é responsável por alguns dos efeitos fisiológicos deste fitocanabinóide. O THC é um agonista do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ) e por meio disso, exerce alguns dos seus efeitos, como relaxamento vascular e efeitos antitumorais. O  $\Delta^9$ -THC não apresenta resposta ao receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1), ao contrário do CBD<sup>19</sup>.

#### *Estudos sobre a relação do CBD com o Sistema Endocanabinóide*

Em 2020 foram avaliados trabalhos publicados sobre a DP e a DA e os usos atuais do sistema endocanabinóide (SECB) e seus componentes como um potencial alvo de fármacos contra a neurodegeneração, além de ser discutido o uso de canabinóides externos, principalmente o THC e o CBD, para direcionar o SECB no desenvolvimento de tratamentos para as duas doenças. Cooray *et al.* (2020) observaram que os canabinóides delta-9-tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) e Canabidiol (CBD) da planta *Cannabis sativa* demonstraram neuroproteção em modelos ratos com DP e DA, mas desencadearam efeitos tóxicos em pacientes quando administrados diretamente. Portanto, sugeriram a compreensão da abordagem molecular precisa após o tratamento com canabinóides, com foco especialmente na expressão gênica e em outros aspectos do sistema endocanabinóide envolvidos no início da

Doença de Parkinson e da Doença de Alzheimer para o desenvolvimento de medicamentos com o objetivo de prevenir e reparar a neurodegeneração<sup>20</sup>.

O sistema endocanabinóide (figura 3) é um neuromodulador constituído por receptores canabinóides (CB1 e CB2), pelos endocanabinóides e pelas enzimas envolvidas na sua síntese e degradação. Este sistema é distribuído por todo o cérebro e pela medula espinhal e desempenha importantes funções na homeostase, na plasticidade sináptica e no desenvolvimento do sistema nervoso central. Os receptores CB1 são responsáveis pela maioria dos efeitos comportamentais associados aos canabinóides, enquanto os receptores CB2 atuam no sistema imune<sup>21</sup>. Pensando nas suas diversas funções, a modulação dos receptores canabinóides pode ser considerada uma possível abordagem terapêutica<sup>18</sup>. A manipulação da expressão génica destes componentes no sistema endocanabinóide demonstra efeito neuroprotetor, o que os torna elementos importantes para a elaboração de novos tratamentos para doenças neurodegenerativas<sup>17</sup>. Entretanto, essas substâncias precisam ser mais pesquisadas, essencialmente quanto à sua forma de administração e posologia, uma vez que essa investigação demonstrou encontrar efeitos tóxicos numa forma de prescrição em humanos. Consequentemente, tal facto precede a necessidade de pesquisas com o objetivo de identificar e compreender melhor os alvos moleculares envolvidos no estudo das DA e DP, principalmente a expressão génica, entre outros fatores envolvidos com o sistema endocanabinóide, para a prevenção e o reparo dessas doenças neurodegenerati-

vas, por meio da seleção de novos fármacos de baixa toxicidade. Além disso, é necessária uma confirmação adicional de estudos clínicos bem planejados, pois as evidências para o uso de CBD em DP ainda não são apoiadas por dados suficientes, apesar da existência de alguns estudos incluindo um pequeno número de pacientes disponíveis<sup>11</sup>.

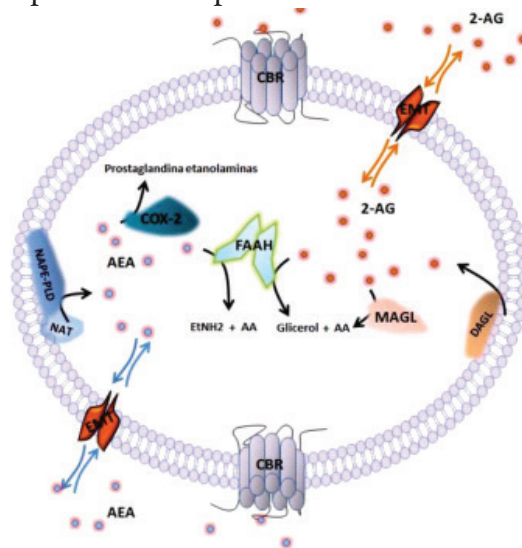


Figura 3. Representação esquemática do sistema endocanabinóide.

Fonte: Franco; Viegas, 2017.

Uma revisão de estudos pré-clínicos e clínicos que buscou explicar a ação terapêutica de canabinóides e a capacidade de sinalizar os endocanabinóides na esclerose múltipla (EM), relacionando com outras doenças que têm características similares, apontou a necessidade do estudo de novos tratamentos que priorizem a fase progressiva de doenças neurodegenerativas e demonstrou que os canabinóides são capazes de controlar a espasticidade e a dor crónica nos pacientes com EM. Além disso, foram encontrados somente dados pré-clínicos que indicavam que os canabinóides e os endocanabinóides propiciam ação neuro-

protetora e têm a capacidade de retardar a progressão dessas doenças. Também foi relatada a existência de poucos ensaios clínicos que avaliam a eficácia de tratamentos com endocanabinóides e dos canabinóides na modificação de doenças neurodegenerativas<sup>22</sup>.

Segundo essa pesquisa, apesar de ser observada uma grande perda de receptores CB1 na DA, o número de receptores CB2 é elevado principalmente em células gliais ativadas o que sugere a sinalização endocanabinóide como moduladora da neuroinflamação<sup>23</sup>. Alguns estudos analisados nessa revisão mostraram que o THC inibiu a agregação de beta-amilóides, enquanto o CBD reduziu a produção de moléculas pró-inflamatórias no hipocampo numa neuroinflamação induzida e reverteu sintomas motores na DP, e que a ativação do CB2 melhorou a cognição ao inibir as respostas inflamatórias da micróglia<sup>23</sup>. De acordo com os autores, a inibição do CB1 mostrou-se uma boa estratégia terapêutica na DP, devido à elevada atividade desse receptor encontrada nos gânglios da base nessa doença, o que afeta a liberação de neurotransmissores e a atividade dos neurónios motores. Além disso, segundo eles, o THC e CBD exerceram efeitos sobre a prevenção da perda de neurónios dopaminérgicos. O receptor CB2 demonstrou proteger os neurónios da degeneração dopaminérgica induzida pelo stress oxidativo em experimentos com a DP<sup>24,25</sup>, sugerindo que o direcionamento ao CB2 também pode ser indicado em futuros tratamentos. Apesar dos resultados dos estudos pré-clínicos analisados nessa pesquisa, os autores comentaram que medicamentos à base de canabinóides são inefica-

zes em interromper a neurodegeneração e a progressão dos distúrbios neuroinflamatórios em pacientes, relacionando essa falta de eficácia a dúvidas quanto à dosagem e à administração, ao estágio de progressão das doenças e à incapacidade de modular as ações anti-inflamatórias e neuroprotetoras que dependem do CB2.

#### *Revisão de artigos sobre o uso de fitofármacos e seus derivados*

Russo (2018) analisou artigos recentes sobre medicamentos à base de *Cannabis sativa* que oferecem terapêutica neurológica ao serem incorporados no tratamento de epilepsia intratável, tumores cerebrais, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e lesão cerebral traumática/ encefalopatia traumática crónica. O autor concluiu que o THC gera preocupações legítimas sobre suas sequelas psicoativas, mas que, conforme demonstrado pelos estudos com medicamentos compostos por CBD e THC, e apoiado pelos efeitos atenuantes do Canabidiol e dos terpenóides da *Cannabis*<sup>26,27,28</sup>, as drogas à base de *Cannabis* predis põem o surgimento de tratamentos futuros seguros e eficazes para doenças neurológicas até então resistentes<sup>29</sup>.

Na DA, a literatura mostra que o CBD pode atuar na prevenção da neurotoxicidade gerada pelo glutamato, reduzir a inflamação e as espécies reativas de oxigênio, além da peroxidação lipídica<sup>30</sup>. A redução destes fatores possibilita a minimização da lesão oxidativa e da neurodegeneração celular associadas à Doença de Alzheimer. O THC, que também é conhecido como um neuroprotetor, atua na prevenção do acúmulo de proteínas observado na doença de Alzheimer<sup>2</sup>. Essa revisão encontrou artigos

que mostraram benefícios na atividade motora noturna, agitação, apetite, entre outros, além de uma pesquisa em que não foram observados benefícios no uso de THC, o que comprova que a posologia ideal ainda deve ser melhor investigada. Os autores citaram a hipoperfusão cerebral prejudicada com a dilatação de vasos encontrada na DA como um fator decorrente do stress oxidativo, que pode ser aliviado por antioxidantes, afirmando também que a função endocanabinoide pode modular as alterações encontradas nesta doença. Um dos estudos analisados nesta pesquisa não mostrou benefícios do uso de THC junto ao CBD em sintomas de Parkinson, entretanto o CBD mostrou-se eficiente em sintomas associados, como psicose e distúrbios do sono. Nesse trabalho também foi comentado um estudo que aborda o uso da Cannabis fumada (provavelmente com o THC), em que se observaram benefícios agudos no tremor, rigidez e bradicinesia, sintomas parkinsonianos. O CBD, utilizado em conjunto ao THC, produz uma compensação no receptor CB1 que inibe os efeitos adversos e psicoativos do THC<sup>31</sup> e, além disso, esses fitofármacos demonstraram capacidade de reduzir emaranhados neurofibrilares, melhorando o metabolismo da dopamina, a função glial e o stress oxidativo, se mostrando eficazes para o tratamento das doenças de Alzheimer e de Parkinson.

#### *Estudo sobre mecanismos moleculares do CBD*

Neste ano foi publicada uma revisão de artigos sobre os mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce os seus efeitos benéficos na progressão das principais doenças neurodegenerativas.

A revisão forneceu evidências de que o CBD poderia ser um potencial fármaco para o tratamento dessas doenças, devido ao seu excelente perfil de segurança e de tolerabilidade encontrado em estudos clínicos. Os autores também concluíram que mecanismos moleculares associados ao CBD e à melhora da DP e da DA provavelmente são diversos e, apesar de o CBD atuar em diferentes alvos moleculares, todos os efeitos positivos podem estar relacionados ao seu perfil antioxidante e anti-inflamatório, conforme observado em estudos *in vitro* e *in vivo*<sup>32</sup>.

O CBD e o  $\Delta^9$ -THC são fortes indicadores de protótipos para pesquisas anti-inflamatórias, pois atuam no stress oxidativo evitando a sua progressão, tratam sintomas comportamentais através da regulação da sinapse e atuam no controle da neurogênese, melhorando problemas como a ansiedade e depressão<sup>33</sup>. Eles são úteis na DA e DP porque estas doenças apresentam danos oxidativos que geram substratos que podem causar a morte celular por toda vida. Doenças neurodegenerativas acometem diversos fatores que atuam na progressão da mesma, e por isto, é importante desenvolver estratégias promissoras de tratamento, buscando inovações com o conjunto destes substratos no objetivo de curar ou retardar a progressão neurodegenerativa. Dessa forma, o CBD, que pode interagir ou ser independente do sistema endocanabinóide, demonstra-se como uma opção viável de protótipo no desenvolvimento de fármacos. Essa revisão citou testes em ratos induzidos à DA, que mostraram que o antagonismo de CB2 proporcionado pelo CBD oferece fatores de proteção, atenuando a per-

da de neurónios, enquanto o  $\Delta^9$ -THC promoveu a redução dos sintomas de agitação. Já sobre o agonismo do CB1, foi relatada a redução de consequências comportamentais nesses animais, decorrente da prevenção da hiperfosforilação de proteínas presentes nos neurónios, que está diretamente relacionada com lesões cerebrais encontradas nas demências<sup>34</sup>.

Um estudo experimental buscou caracterizar os efeitos do acúmulo de ferro no cérebro e determinar os alvos moleculares do CBD nas mitocôndrias em ratos, associando essas alterações com as encontradas em doenças neurodegenerativas, uma vez que essas mudanças interferem na viabilidade celular e estimulam a neurodegeneração. Foram observadas diversas mutações no DNA das mitocôndrias induzidas por ferro. O CBD reverteu todas essas alterações mitocondriais, exceto as deleções do DNA, mostrando que o CBD pode ser um bom agente terapêutico em doenças neurodegenerativas, devido às suas funções neuroprotetoras e antioxidantes<sup>35</sup>.

Essa pesquisa relacionou lesões no DNA mitocondrial com o envelhecimento e doenças neurodegenerativas, mostrando que essas lesões contribuem para a neurodegeneração<sup>36</sup>. A alta taxa metabólica do SNC faz com que as mitocôndrias sejam fundamentais para as células gliais, uma vez que elas têm como função controlar a homeostase de ferro e gerenciar as espécies reativas de oxigênio. Quando essas mitocôndrias são afetadas, ocorrem falhas nas sinapses, o que pode estimular a morte celular<sup>37</sup>. Os autores relataram que essas alterações estão relacionadas com o aumento do stress oxidativo e com a redução da dopamina

na DP, e também com falhas no metabolismo energético de células relacionadas com doenças neurodegenerativas. Além disso, concluíram que o excesso de ferro gera déficits na memória, o que é visto como um dos sintomas encontrados na DA<sup>38</sup> (Figueiredo *et al.*, 2016), e que o CBD demonstrou reverter totalmente esses déficits. Apesar das suas propriedades antioxidantes, essa pesquisa mostrou que o CBD não reverteu as deleções do DNA mitocondrial induzidas por ferro. Os resultados dessa pesquisa mostraram novos meios para que o CBD possa atuar nas doenças neurodegenerativas em alvos moleculares.

#### *Estudo experimental com derivados do CBD*

Outra pesquisa recente realizou experimentos com o uso de derivado do CBD na inibição de BACH1 (repressor transcricional) e na ativação de NRF2 (regulador das respostas antioxidantes induzíveis) e avaliou a sua eficácia citoprotetora em modelos de células que apresentavam uma doença neurodegenerativa. Os resultados demonstraram que o-metil-para-canabidiolquinona (composto 2 do CBD) tem dupla atividade como um inibidor de BACH1 e um ativador de NRF2, além de propriedades antioxidantes diretas, que contribuiriam para seu efeito protetor celular geral, o que é benéfico em drogas contra o stress oxidativo e/ou condições inflamatórias associadas, como a maioria dos distúrbios neurodegenerativos. Assim, os resultados sugerem que compostos como o composto 2 podem ter efeitos positivos sobre o envelhecimento<sup>39</sup>.

A pesquisa mostrou que o composto 2 do CBD tem funções importantes como antioxidante direto, ativador da NRF2

e inibidor da BACH1. O NRF2 ativa proteínas antioxidantes e citoprotetoras, enquanto a BACH1 inibe a ação de uma enzima anti-inflamatória<sup>40</sup>. Estas funções de ativação e inibição proporcionam efeitos lentos, porém sustentados, pois dependem da sinalização celular. Já as suas propriedades antioxidantes, por serem independentes desta sinalização, proporcionam uma proteção rápida<sup>39</sup>. Na Doença de Huntington, este composto pode ser considerado um tratamento muito atraente, devido à prevenção do stress oxidativo e de condições inflamatórias associadas a distúrbios neurodegenerativos, o que pode se relacionar também com a DP e a DA, em que também ocorrem essas alterações. Uma revisão de estudos laboratoriais e clínicos que analisou a eficácia do uso exclusivo de Canabidiol na DP, na DA, na esclerose múltipla (EM), na doença de Huntington, na esclerose lateral amiotrófica e na isquemia cerebral também mostrou que o CBD pode produzir efeitos benéficos em pacientes com DA, DP e EM<sup>11</sup>. Com o passar da idade, ocorre a tendência da redução desta sinalização de NRF-240, reduzindo a frequência do seu sinal celular, o que ocasiona um aumento na expressão de BACH1, gerando problemas na transmissão de sinais e a redução de respostas citoprotetoras<sup>39</sup>. Entretanto, foi observado que a paralização do BACH1 aumenta a expressão induzida de genes alvo do NRF2, exercendo a citoproteção, o que demonstra que o composto 2, derivado do *Canabidiol*, promove efeitos positivos no envelhecimento e na neurodegeneração ao inibir a BACH1.

#### *Revisão de efeitos terapêuticos e adversos em estudos clínicos*

Muller *et al.* (2019), procuraram descrever, com base numa revisão de pesquisas experimentais publicadas numa base de dados, os principais efeitos terapêuticos e adversos dos derivados de canabinoides, utilizando estudos *in vitro* e *in vivo* relacionados com a doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. Eles observaram que essas substâncias tinham ação neuroprotetora, antioxidante, antiapoptótica, e promoviam o aumento da diferenciação celular e da expressão de proteínas axonais e sinápticas, além de apresentar efeito neurorestaurador independente do fator de crescimento nervoso (proteína importante para o crescimento e manutenção de alguns neurónios), que pode contribuir para ação protetora contra MPP+, uma neurotoxina que interfere na fosforilação oxidativa das mitocôndrias, e pode provocar a morte celular<sup>41</sup>. Em pesquisas com ratos, foram encontrados relatos de restituição de déficits sociais e do reconhecimento de objetos, além de modificação na composição das placas beta-amiloides (que se acumulam no cérebro do paciente com Alzheimer). Já em humanos, notaram melhora no bem-estar emocional, mobilidade, sintomas psicóticos e no sono REM, sem haver relatos da ocorrência de mais efeitos adversos no uso dessas substâncias, comparado ao placebo. Os resultados mostraram um possível potencial de aplicabilidade terapêutica dos derivados da Cannabis em pacientes acometidos com DP e DA<sup>2</sup>.

Conforme discutido anteriormente, este

artigo também confirma que o CBD e o THC apresentam propriedades terapêuticas para a proteção do cérebro e de suas funções, podendo contribuir para a redução da degeneração celular, por meio da sua ação antioxidante. O CBD contribuiu para a neurorestauração independente do fator responsável pelo crescimento de alguns neurónios e se mostrou responsável pela redução da neuroinflamação, enquanto o THC gerou o aumento do nível de glutamato no núcleo estriado em ratos, demonstrando estimular a neurotransmissão. Estas duas substâncias administradas em conjunto apresentaram efeitos positivos maiores na redução inflamatória e na composição de placas beta - amiloides, encontradas na DA, além de se mostrarem uma boa estratégia terapêutica para a memória de pacientes com esta doença em fase avançada<sup>2</sup>. Quanto à doença de Parkinson, foi observado um resultado interessante quanto à dosagem necessária para a melhora geral dos sintomas, apesar de outra pesquisa não demonstrar efeitos no uso do extrato de *Cannabis sativa*, o que predispõe um questionamento sobre a necessidade de novas pesquisas, principalmente para evidenciar a posologia adequada para o tratamento destes pacientes, de forma que se delimite a terapêutica ideal, minimizando a ocorrência de possíveis efeitos colaterais na administração deste fármaco a longo prazo.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão foram evidenciados os efeitos do fitofármaco CBD na DP e na DA, associado ou não a outras substâncias, e os benefícios de ação desta droga, sendo eles principalmente a sua

ação neuroprotetora, antioxidante e neurorestauradora. A partir destes resultados, é possível concluir que o uso de derivados de *Cannabis*, como o CBD e o THC ainda precisa ser mais investigado, principalmente quanto à posologia necessária para a sua eficácia, quais os seus efeitos a longo prazo e qual a sua melhor forma de administração. Entretanto, resultados preliminares comprovam que em sua maioria, os testes realizados com essas substâncias demonstram efeitos positivos na saúde de pessoas com doenças neurodegenerativas. Estes resultados confirmam possíveis potenciais quanto à aplicação terapêutica do fitofármaco CBD em indivíduos com DA e DP, o que pode auxiliar na diminuição do preconceito existente contra o uso de medicamentos derivados da “maconha” e contribuir para a redução da burocracia e demora na importação destes medicamentos. Além disso, deve-se ressaltar que é imprescindível a realização de novos estudos experimentais com acompanhamento para avaliar melhor a segurança e a eficácia desta droga em doses e períodos superiores no tratamento deste grupo de indivíduos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMARGO FILHO MFA, ROMANINI AP, PYRICH BC, PEDRI E, FOUNTOURA GC, MULLER, JC, et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. Revista Brasileira de Neurologia, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 17-32. 2019. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso em: 14 set. 2020.
2. MAROON J, BOST J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids.



- Surgical Neurology International, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 91-94. 2018. Scientific Scholar. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.4103/sni.sni\\_45\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/sni.sni_45_18). Acesso em: 12 set. 2020.
3. RUSSO EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Frontiers In Integrative Neuroscience*, [S. l.], v. 12, p. 1-1. 2018. Frontiers Media SA. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnint.2018.00051/full#B34>. Acesso em: 2020.
4. CASSANO T, CALCAGNINI S, PACE L, MARCO F, ROMANO A, GAETANI S. Cannabinoid Receptor 2 Signaling in Neurodegenerative Disorders: From Pathogenesis to a Promising Therapeutic Target. *Frontiers in Neuroscience*, [S.l.], v. 11, p. 30. 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2017.00030/full>. Acesso em: 18 out. 2020.
5. CASSANO T, VILLANI R, PACE L, CARBONE A, BUKKE VN, ORKISZ S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers In Pharmacology*, [S.l.], v. 11, p. 124-124. 2020. Frontiers Media SA. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>. Acesso em: 12 set. 2020.
6. COORAY R, GUPTA V, SUPHIOGLU S. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a review. *Molecular Neurobiology*, [S.l.], v. 57, n. 11, p. 4878-4890. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>. Acesso em: 14 set. 2020.
7. CASARES L, UNCITI-BROCETA JD, PRADOS ME; CAPRICOGLIO D, MATTOEIA D, HIGGINS M, et al. Isomeric O-methyl cannabidiolquinones with dual BACH1/NRF2 activity. *Redox Biology*, [S.l.], v. 37, p. 101-689. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863231/>. Acesso em: 14 set. 2020.
8. CHIRCHIU V, STELT MVD, CENTONZE D, MACCARRONE M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress In Neurobiology*, [S.L.], v. 160, p. 82-100. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008217300709>. Acesso em: 18 out. 2020.
9. SILVA VK, FREITAS BS, DORNELLES VC, KIST LW, BOGO MR, SILVA MC, et al. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol. *Brain Research Bulletin*, v. 139, p. 1-8. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923017303714>. Acesso em: 14 out. 2020
10. DALTIN JB, FORTES VILLAS-BOAS PJ. Uso de Medicamentos em Pacientes Idosos Portadores de Doença de Alzheimer. 2016. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, p. 111. 2016. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/145031/daltin\\_jb\\_me\\_bot.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/145031/daltin_jb_me_bot.pdf?sequence=4&isAllowed=y). Acesso em: 14 de set. 2020
11. TAN ECK, HILMER SN, GARCIA-PTACEK S, BELL JS. Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Australian Journal Of General Practice*, [S.L.], v. 47, n. 9, p. 586-592. 2018. The Royal Australian College of General Practitioners. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2018/september/current-approaches-to-the-pharmacological-treatment>. Acesso em: 14 out. 2020.
12. MARCHIORO M, DANI C, FUNCHAL C. Efeito dos Antioxidantes Exógenos em Modelos Experimentais da Doença de Parkinson. *Ciência em Movimento*, [S.L.], v. 18, n. 36, p. 93-107. 2016. Instituto Porto Alegre

- da Igreja Metodista. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-ipa/index.php/CMBS/article/view/412/347>. Acesso em: 14 out. 2020.
13. CARVALHO CR, HOELLER AA, FRANCO PLC, EIDT I, WALZ R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 54-63. 2017. FURG. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/download/6292/4740>. Acesso em: 15 set. 2020.
14. MANUCCI C, NAVARRA M, CALAPAI F, SPAGNOLO EV, BUSARDO FP, CAS RD, et al. Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol. *Cns & Neurological Disorders - Drug Targets*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 541-553. 2017. Bentham Science Publishers Ltd. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1871527316666170413114210>. Acesso em: 12 set. 2020.
15. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RESOLUÇÃO - RDC Nº 335. 2020. Disponível em: [https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072?\\_ga=2.237758592.1205632740.1602702535-821868820.1602702535](https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072?_ga=2.237758592.1205632740.1602702535-821868820.1602702535). Acesso em: 13 set. 2020.
16. RENARD J, NORRIS C, RUSHLOW W, LAVIOLETTE S. Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Elsevier, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 893-904. 2017. Scientific Scholar. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Oliver\\_Kayser/project/Studies-on-Cannabis-sativa-and-Cannabinoids/attachment/58985a4e934940fcce445c68/AS:458723438141442@1486379598327/download/Handbook\\_Cannabis.pdf?context=ProjectUpdatesLog](https://www.researchgate.net/profile/Oliver_Kayser/project/Studies-on-Cannabis-sativa-and-Cannabinoids/attachment/58985a4e934940fcce445c68/AS:458723438141442@1486379598327/download/Handbook_Cannabis.pdf?context=ProjectUpdatesLog)
17. RENARD J, NORRIS C, RUSHLOW W, LAVIOLETTE SR. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: implications for novel schizophrenia treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 157-165. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416307102>. Acesso em: 14 set. 2020.
18. CAMPOS AC, FOGACA MV, SONEGO AB; GUIMARAES FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, [S.l.], v. 112, p. 119-127. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000396?via%3Dihub>. Acesso em: 12 set. 2020.
19. LIGRESTI A, PETROCELIS L, MARZO V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiological Reviews*, [S. l.], v. 96, n. 4, p. 1593-1659. 2016. American Physiological Society. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00002.2016>. Acesso em: 2020.
20. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR.; França TCC, Affonso RS. The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy. *Revista Virtual de Química*, [S.L.], v. 2, n. 9, p. 786-814. 2017. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em: 18 set. 2020.
21. FRANCO GRR, VIEGAS JRC. The Contribution of Studies with Canabidiol and Synthetic Analogues in the Design of New Drug Candidates for Neuropsychiatric Disorders and Neurodegenerative Diseases. *Revista Virtual de Química*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1773-1798. 2017. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n4a23.pdf>. Acesso em: 09 out. 2020.
22. MORALES P, HURST DH, REGGIO PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: a complex picture. *Progress In The Chemistry Of Organic Natural Products*, [S.L.], v. 103, n. 1, p. 103-131. 2017. Springer International Publishing. <http://>

- dx.doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9\_4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345356/>. Acesso em: 18 out. 2020
23. LU H, MACKIE K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 79, n. 7, p. 516-525. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789136/>. Acesso em: 14 set. 2020.
24. CHIRCHIU V, STELT MVD, CENTONZE D, MACCARRONE M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress In Neurobiology*, [S.L.], v. 160, p. 82-100. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008217300709>. Acesso em: 18 out. 2020.
25. CHUNG YC, SHIN W, BAEK JY, CHO EJ, BAIK HH, KIM SR, et al. CB2 Receptor Activation Prevents Glial-Derived Neurotoxic Mediator Production, BBB Leakage and Peripheral Immune Cell Infiltration and Rescues Dopamine Neurons in the MPTP Model of Parkinson's Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, [S.L.], v. 48, p. 205-205. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/emm2015100>. Acesso em: 18 out. 2020.
26. JAVED H, AZIMULLAH S, HAQUE M, OJHA SK. Cannabinoid Type 2 (CB2) Receptors Activation Protects against Oxidative Stress and Neuroinflammation Associated Dopaminergic Neurodegeneration in Rotenone Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, p. 321. 2016. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00321/abstract>. Acesso em: 2020.
27. LEWIS MA, RUSSO EB, SMITH KM. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Medica*, [S. l.], v. 84, n. 04, p. 225-233. 2017. Georg Thieme Verlag KG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-122240>. Acesso em: 19 set. 2020.
28. MACCALLUM CA, RUSSO, EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal Of Internal Medicine*, [S. l.], v. 49, p. 12-19. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>. Acesso em: 21 set. 2020.
29. RUSSO EB, MARCU J. Cannabis Pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Cannabinoid Pharmacology*, [S. l.], v. 67, n. 80, p. 67-134. 2017. Elsevier. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>. Acesso em: 2020.
30. OMAR SH, SCOTT JC, HAMLIN AS; OBIED HK. The protective role of plant biophenols in mechanisms of Alzheimer's disease. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, [S.L.], v. 47, p. 1-20. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286316307343>. Acesso em: 14 set. 2020.
31. PELLATIF, BORGONETTI V, BRIGHENTI V, BIAGI M, BENEVENUTI S, CORSI L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *Biomed Research International*, [S.L.], v. 2018, p. 1-15. 2018. Hindawi Limited. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1691428/>. Acesso em: 16 set. 2020.
32. ZOU S, KUMAR U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: signaling and function in the central nervous system. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 19-833, 13. 2018. MDPI AG. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533978/>. Acesso em: 28 set. 2020.

- 33 . FALCO A, CUKIERMAN DS, HAUSER-DAVIS RA, REY NA. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. *Quím. Nova, São Paulo*, v. 39, n. 1, p. 63-80. 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 14 de set. 2020
34. GRUNEWALD A, RYGIEL KA; HEPLEWHITE PD, MORRIS CM, PICARD M. TURNBULL DM. Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain-Deficient Parkinson Disease Neurons. *Annals of Neurology*, v. 79, n. 3, p. 366-378. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24571>. Acesso em: 14 out. 2020.
35. SILVA, V. EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE PARÂMETROS MITOCONDRIAIS E APOPTÓTICOS EM HIPOCAMPO DE RATOS TRATADOS COM FERRO NO PERÍODO NEONATAL. 2018. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Escola de Ciências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p.100. 2018. Disponível em: [http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/7949/5/TES\\_VANESSA\\_KAPPEL\\_DA\\_SILVA\\_COMPLETO.pdf](http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/7949/5/TES_VANESSA_KAPPEL_DA_SILVA_COMPLETO.pdf). Acesso em: 14 out. 2020
36. FIGUEIREDO LS, FREITAS BS, GARCIA VA, DARGEL VA, KOBE LM, KIST LW, et al. Iron Loading Selectively Increases Hippocampal Levels of Ubiquitinated Proteins and Impairs Hippocampus-Dependent Memory. *Molecular Neurobiology*, v. 53, n. 9, p. 6228-6239. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9514-6>. Acesso em: 2020.
37. PERLUIGI M, TRAMUTOLA A, PAGNOTTA S, BARONE E. The BACH1/Nrf2 Axis in Brain in Down Syndrome and Transition to Alzheimer Disease-Like Neuro pathology and Dementia. *Antioxidants*, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 779-794. 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/343828876\\_The\\_BACH1Nrf2\\_Axis\\_in\\_Brain\\_in\\_Down\\_Syndrome\\_and\\_Transition\\_to\\_Alzheimer\\_Disease-Like\\_Neuropathology\\_and\\_Dementia](https://www.researchgate.net/publication/343828876_The_BACH1Nrf2_Axis_in_Brain_in_Down_Syndrome_and_Transition_to_Alzheimer_Disease-Like_Neuropathology_and_Dementia). Acesso em: 18 out. 2020.
38. MARTINEZ-PINILLA E, AGUINAGA D, NAVARRO G, RICO A, OYARZABAL J, et al. Targeting CB1 and GPR55 Endocannabinoid Receptors as a Potential Neuroprotective Approach for Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 56, n. 8, p. 5900-5910. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-1495-4>. Acesso em: 18 set. 2020.